

Rev.MVZ Córdoba 14(3):1844-1855, 2009

## CASO CLÍNICO

# CARCINOMA COMPLEJO DE GLÁNDULA MAMARIA, ACANTOMA QUERATINIZANTE INFUNDIBULAR Y MASTOCITOMA TIPO III EN UN CANINO

## MAMMARY GLAND COMPLEX CARCINOMA, INFUNDIBULAR KERATINIZING ACANTHOMA AND TYPE III MAST CELL IN CANINE

Ochoa-Amaya JE<sup>1\*</sup>, M.Sc, Pedraza-Castillo LN<sup>2</sup>, MVZ, Ciuoderis-Aponte KA<sup>1</sup>, MVZ.

<sup>1</sup>Universidad de los Llanos, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Villavicencio, Colombia. <sup>2</sup>Profesional independiente. \*Correspondencia: [julietaeochoa@yahoo.es](mailto:julietaeochoa@yahoo.es).

Recibido: Octubre 20 de 2008; Aceptado: Agosto 10 de 2009

## RESUMEN

Entre las neoplasias, los tumores de piel son considerados los más frecuentes en Medicina Veterinaria. El acantoma queratinizante infundibular (AQI) es el tumor menos común de las neoplasias foliculares, en contraste, el mastocitoma (MC) es el tumor más común de las neoplasias mesenquimales en perros, asimismo, los tumores mamarios caninos constituyen la neoplasia más frecuente en la hembra (25 a 50% de todos los tumores) siendo del 41 al 50% de ellos malignos. El presente caso clínico busca documentar los hallazgos anatomopatológicos correspondientes a la presentación conjunta e infrecuente de tres neoplasias cutáneas en una perra. Se presenta el caso de un canino, hembra de 11 años de edad, cruce de raza Poodle, que fue llevada a consulta por emesis 15 días atrás y por la presencia de masas en el abdomen y en glándula mamaria. El paciente es eutanasiado. A la necropsia se hallaron masas múltiples redondeadas de variados tamaños tanto en la piel del abdomen y de glándula mamaria, así como en el parénquima del bazo e hígado. Las muestras de tejidos fueron fijadas en formalina buferada al 10% y llevadas al laboratorio para su procesamiento por técnicas histológicas rutinarias. Se diagnosticó carcinoma complejo de glándula mamaria, un MC tipo III metastásico y un AQI. Se demostró la presentación de dos neoplasias cutáneas malignas y una benigna en un mismo animal y se reportó la aparición simultánea e infrecuente del MC asociado al AQI.

**Palabras clave:** Neoplasia benigna, neoplasia maligna, enfermedades del perro.

## ABSTRACT

Among the tumors, skin tumors are seen most frequently in veterinary medicine. The infundibular keratinizing acantoma (IKA) is the less common tumor of the follicular neoplasms, in contrast, mastocytoma (CM) is the most common tumor of mesenchymal tumors in dogs as well as a canine mammary tumors are the most common tumors in female (25 to 50% of all tumors) being malignant 41 to 50 per cent of them. This paper seeks to document the findings of anatomopathology and presentation of three rare cutaneous neoplasms in a female dog. A case of a canine, female, 11 years old, poodle cross breed that was remitted to consultation by emesis 15 days ago and the presence of masses in the abdomen and mammary gland. The patient was euthanized. The autopsy showed multiple rounded masses of varying sizes in the skin of the abdomen and mammary glands and in the parenchyma of the spleen and liver. The tissue samples were fixed in 10% buffered formalin and taken to the laboratory for routine histological processing. It was diagnosed complex mammary carcinoma, a metastatic type III CM and IKA. It was showed two malignant tumors and one benign skin tumor in the same animal and was reported the simultaneous and infrequent appearance of the CM associated with IKA.

**Key words:** Benign neoplasm, malign neoplasm, dog diseases.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores mamarios caninos (TMC) constituyen la neoplasia más frecuente de la perra (25-50% de todos los tumores) siendo el 41-50% de ellos malignos (1-4). El riesgo de padecer de TMC aumenta con la edad de la hembra (media 9 -10 años) (1-3), existe predisposición a la enfermedad en hembras viejas no ooforectomizadas (5), sugiriendo que la exposición a hormonas sexuales femeninas por un tiempo prolongado, aumenta la probabilidad de neoplasias mamarias (6). Siendo así, la producción de hormonas femeninas como estrógenos y progesterona, está asociada con el desarrollo de los tumores mamarios tanto en perras como en gatas. El riesgo relativo para el desarrollo de tumores mamarios se relaciona con el número de ciclos estrales que la perra ha experimentado, el riesgo para aquellas hembras castradas antes del primer celo o después del primer o segundo estro corresponde a 0.05, 8 y 26% respectivamente (7). En perras ooforectomizadas a una edad temprana se evidencia el compromiso de las hormonas esteroides en el desarrollo de cáncer de mama al observar la reducción notable del riesgo subsecuente de cáncer mamario, observado también en las mujeres. En las

perras intactas la proporción de incidencia de cáncer mamario aumenta con la vejez, probablemente debido a la continua actividad del ovario a lo largo de toda la vida. La progesterona juega un papel importante en la proliferación del tejido mamario canino y ha sido observado mediante la exposición prolongada a progestágenos exógenos (como en la prevención del estro) o a progestágenos endógenos (como en la fase luteal del ciclo estral), esto se acompaña con un aumento en la biosíntesis de la hormona del crecimiento (GH) en focos hiperplásicos del epitelio mamario, seguido a esto y dependiendo de la duración, la dosis, o la frecuencia de los progestágenos se pueden inducir cambios neoplásicos en la glándula mamaria de las perras. De acuerdo a lo anterior la hiperplasia inducida por progesterona parece tener un potencial premaligno significativo para el tejido mamario canino (3). En los caninos se ha observado que la administración de progestágenos (acetatos de medroxiprogesterona, de megestrol y de clormadinona) pueden aumentar el riesgo de tumores benignos, pero no de tumores malignos (2). De la misma forma los estrógenos son considerados el principal estimulante en el desarrollo y

crecimiento del cáncer mamario donde en humanos una de las más importantes características es la mayor proporción de receptores positivos para estrógeno en el caso del carcinoma mamario (8). En los tumores mamarios caninos se presentan receptores tanto para estrógenos como para progesterona en el 40 al 70% de los casos, aunque las concentraciones son más bajas que en los tumores mamarios en humanos y los tumores indiferenciados con mayor grado de malignidad tienden a presentar receptores negativos (2).

La glándula mamaria consiste en conductos y alveolos epiteliales situados entre el estroma de tejido conectivo, alrededor de cada alveolo se encuentran células mioepiteliales. Los tumores mamarios originados en el tejido epitelial se denominan simples cuando involucran sólo elementos epiteliales o se denominan complejos cuando involucran elementos mioepiteliales y epiteliales. Estos tumores tienen crecimiento infiltrativo, no poseen cápsula, tienen una alta celularidad, presentan áreas de necrosis y numerosas figuras mitóticas (2,9). El carcinoma complejo es relativamente común en el perro y raro en el gato, es usualmente lobulado y presenta los componentes epiteliales y mioepiteliales, pueden clasificarse por el componente epitelial en tubulopapilar hasta llegar a ser sólido. La metaplasia escamosa de una porción puede ocurrir. Las células con forma de huso tipo mioepiteliales son frecuentemente encontradas. La sustancia mucoide es ocasionalmente encontrada en estos tumores y puede ser diferenciada de cartílago joven o de carcinosarcomas, que son caracterizados por la presencia de células embebidas en lagunas de matriz de cartílago (10). Es difícil la distinción entre carcinomas complejos y adenomas, sin embargo algunos indicativos de malignidad son la ausencia de cápsula, el gran infiltrado, la alta celularidad, la necrosis y la alta tasa mitótica sumada a una supervivencia promedio de 10 meses (9, 10).

Alrededor del 90 al 95 % de los tumores malignos son carcinomas (2,5), mientras que el 5% restante son de origen mesenquimal (5), aunque también se presentan algunos

tumores malignos mixtos (denominados como carcinosarcomas) o algunos sarcomas (2). Los tumores de glándula mamaria se presentan con mayor frecuencia en hembras (99%) comparado con los machos (1%), en estos últimos por lo general presentan características malignas (11).

Los tumores malignos pueden tener dos tipos de conducta: una relativamente benigna o una muy agresiva, pero desde el punto de vista histológico, la característica mas importante de los carcinomas que predice su conducta y su pronóstico es la presencia de diferenciación, infiltración e invasión (4). La metástasis es también característica típica de las neoplasias malignas y se describe como la aparición de nuevas neoplasias en localización diferente a partir de un tumor primario. Los órganos blancos de metástasis en los TMC son pulmón, cerebro, hígado, riñones, corazón, glándulas adrenales y hueso, siendo bastante infrecuente en el último. La supervivencia media para animales con TMC malignos es de 4 a 17 meses (1,4). En las perras los tumores mamarios pobremente diferenciados son asociados con los peores pronósticos y las metástasis pulmonares son las causas más comunes de muerte en estos casos (6). Las metástasis tumorales son procesos multipaso que requieren desagregación de las células malignas desde el tumor primario; estas invaden vasos sanguíneos o linfáticos, interactuando con el endotelio, extravasándose a sitios distantes y formando nuevos focos tumorales. Cada paso de la cascada es dependiente de las interacciones específicas de las células cancerígenas con otras células y con los componentes de la matriz extracelular, esas interacciones son mediadas por diferentes moléculas de adhesión, incluyendo las caderinas (superfamilia de las inmunoglobulinas) y las selectinas (4).

En general, en todos los TMC el índice mitótico de las células neoplásicas es bajo, por lo que la presencia de varias mitosis por campo es un indicador de gran malignidad histológica, asimismo, la existencia de áreas de necrosis indica que se trata de un tumor agresivo y de crecimiento rápido (1). El diagnóstico histológico puede ser

considerado como un factor pronóstico ya que los diferentes tipos de TMC malignos presentan diversa evolución (recidiva o metástasis) (1).

Algunas de las características histológicas de TMC que ayudan para determinar el pronóstico son: el tipo histológico (TH), el grado histológico (GH) y la presencia de émbolos neoplásicos peritumorales (ENP) (2,12). Con respecto al tipo histológico (TH), los carcinomas complejos (de origen epitelial y mioepitelial) tienen mejor pronóstico que aquellos simples (epiteliales) o mixtos (de origen epitelial y conjuntivo). Aquellos más indiferenciados (sólidos vs. tubulares) originan metástasis con mayor frecuencia (7). En medicina humana se ha informado que en casos de linfonódulos (LN) negativos, las pacientes que presentan neoplasias con émbolos neoplásicos peritumorales tienen menos sobrevida (2). La estimación de ciertas actividades celulares asociadas con el fenotipo invasivo como la angiogénesis, aporta conocimientos básicos acerca de los patrones de comportamiento de estas neoplasias (13,14).

Los carcinomas mamarios invasivos desarrollan frecuentemente metástasis en los LN regionales (axilares e inguinales) y luego en los pulmones (3). Los marcadores de mayor importancia para tal efecto son los anticuerpos que detectan citoqueratinas, que forman filamentos intermedios característicos con las células epiteliales normales que se conservan luego de la transformación neoplásica (4, 5).

Aquellos animales con TMC que presenten alguna característica clínica o histológica de malignidad deberían someterse a un seguimiento clínico cada 6 meses, con el fin de detectar la presencia de nódulos tumorales que se desarrollen a partir de zonas del tumor sin extirpar. Las perras con neoplasias malignas deben acudir a revisión cada 3 ó 4 meses durante un período de 2 años, para detectar la aparición de recidivas y/o metástasis. En la revisión clínica se debe contar con una anamnesis completa, exploración de las mamas, ganglios regionales y la realización de radiografías laterolaterales de cada hemitórax (1).

El acantoma queratinizante infundibular es el tumor canino folicular menos común (15). Es una neoplasia benigna que muestra diferenciación hacia epitelio escamoso en los istmos foliculares, tiene un pico de incidencia entre los 4 y 9 años de edad, pero no tiene predilección por sexo (10), aunque hay reportes donde los acantomas queratinizantes aparecen con más frecuencia en machos y ocurren en la población de perros más jóvenes que muchos de los otros tumores cutáneos (16). El sitio común de presentación es la piel del cuello y de la espalda. Usualmente son solitarios, con una excepción en la raza Norwegian Elkhounds donde tienen predisposición múltiple (9, 16). El AQI se origina del epitelio escamoso estratificado de la porción infundibular de los folículos pilosos, se caracteriza porque la epidermis engrosada forma criptas únicas o puede formar quistes multiloculados llenos de queratina. Este tumor posee un poro que conecta los quistes con la superficie de la piel, en forma similar a los papilomas invertidos. Como el crecimiento de las células es hacia dentro de la dermis, el epitelio se lamina produciendo lamelas de queratina o perlas de queratina rodeadas por una capa de epitelio escamoso, células que mantienen su polaridad y su arreglo ordenado (16).

Histológicamente el AQI presenta una cavidad multiloculada llena de queratina y rodeada por epitelio escamoso queratinizado con queratohialina granular intracitoplasmática, con grandes células escamosas eosinófilicas (9,10). El tumor usualmente puede verse que se origina de una depresión en forma de copa sobre la superficie epidermal. Las trabéculas y las islas de epitelio están separadas por el estroma mucinoso o edematoso y a veces con metaplasia ósea y condroide; la actividad mitótica es mínima (10), proyectándose hacia fuera de la pared quística. Las células neoplásicas recapitulan el epitelio infundibular con la queratinización a través de la capa de células granulares (15).

El mastocitoma canino o tumor de las células de Mast es uno de los tumores de piel más comunes en el perro, que tiene su origen en la dermis. Se manifiesta con mayor frecuencia en animales de 6 a 8 años y el 85 % de las

razas afectadas son animales gerontes mayores 3 años. Aunque se reporta su presentación en un promedio de edad de 9 años puede tener un rango desde las 3 semanas hasta los 19 años de vida (9). Se presenta en diversas razas de perros como Boxer, Boston terrier y Labrador retriever (15), sin embargo los Schnauzer son los más predispuestos, seguidos del Shar-Pei pero no hay predilección de sexo en el MC (17,18).

La ocurrencia de los tumores de células de Mast va de 15 a 20% entre los tumores de piel, siendo frecuentemente los tumores de piel más malignos o potencialmente malignos (9). El MC se comporta de una forma muy amplia, variando desde los casi benignos a los extremadamente agresivos, con metástasis a nódulos linfáticos regionales, hígado, bazo y raramente a pulmones 7 meses después de haber sido diagnosticado. Las células tumorales tienen forma redondeada, posee un núcleo oval o redondo basofílico y de posición central o paracentral, el citoplasma cuenta con numerosos gránulos que almacenan sustancias que caracterizan la función de estas células (19).

Aunque los sitios de presentación varían con la raza (9), los tumores de las células de Mast pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, muchos aparecen en los miembros o el tronco, siendo el sitio de ubicación más común la piel de la vulva, el escroto o el prepucio. Aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de los casos presentados en caninos son tumores múltiples (15).

Según el grado de diferenciación de los MC, microscópicamente pueden ser de tres tipos: El tipo maduro (grado I) o tumores bien diferenciados, el tipo intermedio (grado II) y el tipo anaplásico (grado III) o pobremente diferenciado (17,18). El tipo maduro (grado I) o tumores bien diferenciados son considerados benignos y compuestos por mastocitos típicos con mitosis ausente, conforman el 30 a 50% de los mastocitomas reportados (18), además tienen un potencial metastásico de un 10 % (8). En el tipo intermedio (grado II) las células presentan un leve pleomorfismo nuclear y el índice mitótico no es alto (18). Por último, el tipo anaplásico (grado III) o pobremente

diferenciado, se extiende al subcutis y está compuesto por células anaplásicas de tamaños variables, con núcleo y nucleolo prominente, figuras mitóticas frecuentes y aberrantes (18).

El presente caso clínico tuvo como abjetivo, documentar los hallazgos de necropsia correspondientes a la presentación conjunta e infrecuente de un carcinoma complejo de glándula mamaria, un mastocitoma tipo III metastásico y un acantoma queratinizante infundibular en un canino hembra. De igual forma pretende demostrar la presentación de tres neoplasias en un mismo animal con la respectiva descripción histopatológica de cada uno de los tumores encontrados y reportar la aparición simultánea infrecuente de un tumor de células de Mast asociado a un acantoma queratinizante infundibular.

## REPORTE DE CASO

Al Laboratorio de Histopatología de la Escuela de Ciencias Animales de la Universidad de los Llanos, ingresó el caso de necropsia de un canino hembra con la siguiente historia clínica: El 27 de febrero de 2007, ingresó a la Clínica Veterinaria de la Universidad de los Llanos un canino hembra de 11 años de edad, cruce de raza Poodle, con un peso corporal de 1 kg y de procedencia rural. El motivo de la consulta fue un proceso de emésis desde 15 días atrás y la notable aparición de masas en el abdomen. El resultado del examen físico del animal reportó como hallazgos anormales importantes: Pelaje opaco, presencia de masas de coloración rojiza en la región abdominal y en glándula mamaria, al igual que una masa sangrante a nivel del miembro posterior izquierdo. Se remiten muestras al Laboratorio de Histopatología de la Universidad de los Llanos para analizar la biopsia de citología por aspiración con aguja fina (CAAF) de la masa de la glándula mamaria. El reporte para la CAAF de muestra enviada reveló la presencia de células tumorales con núcleo grande y excéntrico, cromatina laxa, citoplasma basófilo y vacuolado, sin información de la clasificación definitiva del tumor debido a que el diagnóstico de tumores mamarios basado en características citológicas es a menudo difícil. Asimismo el historial clínico informa que al



animal se le realizó la mastectomía de las glándulas mamarias afectadas pero el dictámen médico indicó un pronóstico de reservado a malo, por lo cual el propietario autorizó la eutanasia del paciente.

### Examen postmortem y resultados de necropsia.

**Hallazgos macroscópicos.** Los principales hallazgos a la necropsia fueron: presencia de múltiples formaciones blancas redondeadas de tamaños variables entre 1 a 2 cm de diámetro en hígado, nódulos blanquecinos multifocales en el páncreas. Una masa de color amarillo de 1 cm de diámetro en el polo craneal del bazo y algunas otras masas de menor tamaño distribuidas a través del parénquima (Figura 1). El intestino delgado se observó congestionado y el intestino grueso presentaba heces hemorrágicas y amarillentas, con la mucosa congestionada y la presencia de sangre digerida en el ciego. Los riñones presentaron congestión en la corteza y masas blancas a nivel de la grasa perirenal. También se encontró una masa en glándula mamaria no mayor a 5 mm de diámetro.

**Hallazgos microscópicos.** Se tomaron las muestras de tejidos pertinentes a los hallazgos encontrados durante la necropsia, los cuales se fijaron en formalina buferada al 10% y se enviaron al laboratorio de Histopatología de la Universidad de los Llanos, donde se embebieron en parafina mediante métodos rutinarios para microscopía óptica. Posteriormente se realizaron cortes histológicos de 3 a 4 mm de grosor y se colorearon con la tinción de Hematoxilina-Eosina (H&E).

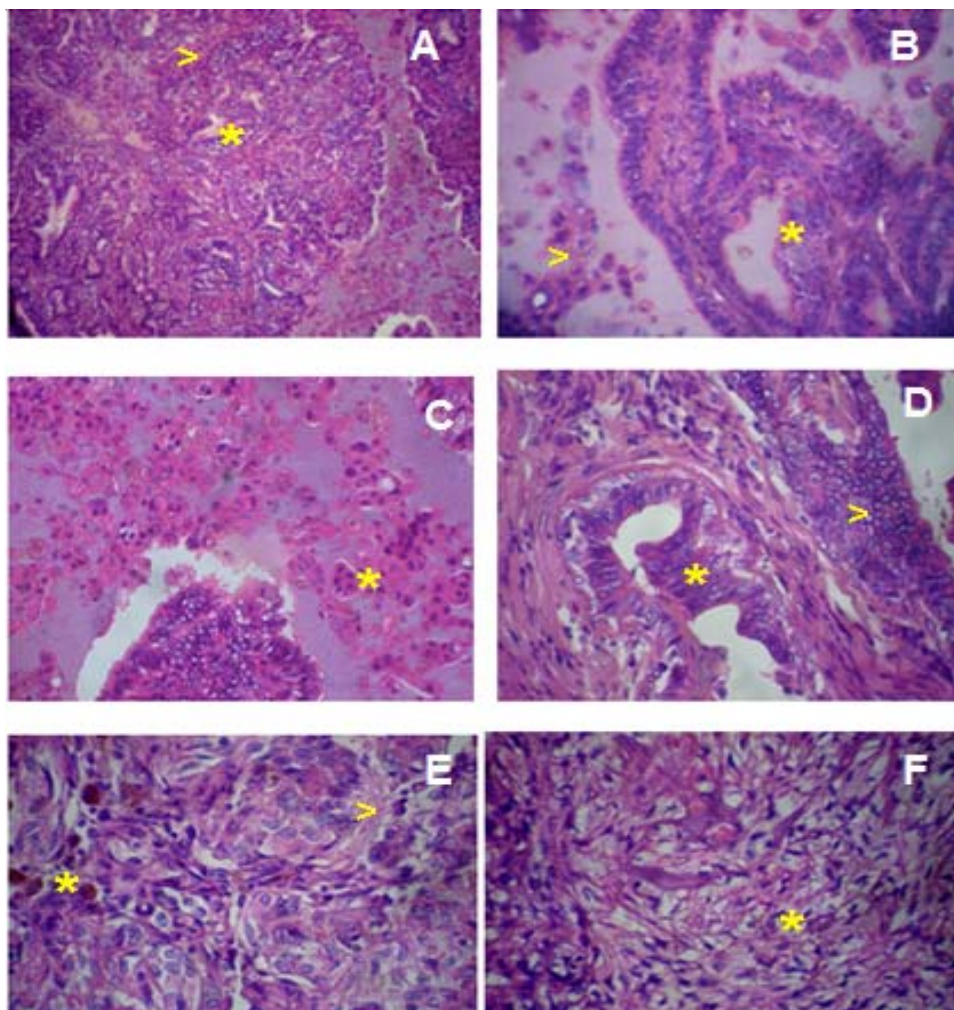
Al examen histopatológico para la muestra obtenida de la masa ubicada en la glándula mamaria el diagnóstico fué de carcinoma complejo de glándula mamaria, donde se apreció un lóbulo tumoral constituido por numerosos túbulos de pequeño tamaño cada uno de ellos rodeados por tejido conjuntivo fibroso y células de tipo mioepitelial. También se observó una sustancia mucoide intercelular, células epiteliales altamente pleomórficas con disposición en forma túbulopapilar y de consistencia sólida. Estas células presentaban anisocariosis,



**Figura 1.** Glándulas mamarias y piel de abdomen con múltiples masas redondeadas de tamaños variados (A). Bazo con nódulos de color amarillo distribuidos en el parénquima. Hígado con nódulos blancos de tamaños variados (<) (B).

anisocitosis y alguna binucleación (Figura 2A). Se pudo observar la presencia de células vacuoladas pleomórficas en la sustancia mucoide y metaplasia escamosa en el ducto (Figura 2B). La aproximación del campo relatado anteriormente permitió visualizar las células epiteliales luminales pleomórficas y las células anaplásicas bi y multinucleadas con figuras de mitosis, citoplasma vacuolado las cuales estaban contenidas en el material mucoide de la glándula mamaria (Figura 2C). Se observó hiperplasia ductal y carcinoma ductal (Figura 2D). En otro campo del tejido se apreció un carcinoma sólido con pigmento de melanina (Figura 2E). También se observó tejido mixoide con células mioepiteliales en proliferación con forma de huso arregladas en patrón reticular (Figura 2F).

La descripción de los hallazgos en la muestra de piel que recubría la glándula mamaria fue: invaginación del epitelio formando un poro

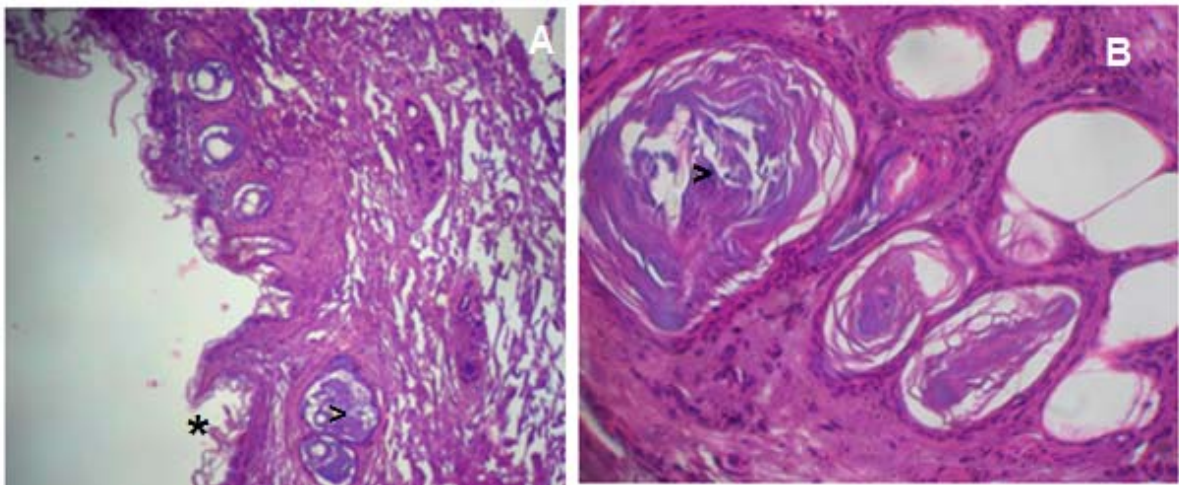


**Figura 2.** Carcinoma complejo de glándula mamaria. Lóbulo tumoral constituido por numerosos túbulos de pequeño tamaño (\*) cada uno de ellos rodeados por tejido conjuntivo fibroso (desmoplasia) y células de tipo mioepitelial, (A) (H&E 5X). Células vacuoladas pleomórficas en la sustancia mucoide (\*) y metaplasia escamosa en el ducto (\*), (B) (H&E 40X). Células epiteliales luminales pleomórficas y células anaplásicas bi y multinucleadas con citoplasma vacuolado y figuras de mitosis (\*) en el material mucoide, (C) (H&E 40X). Hiperplasia ductal (\*) y carcinoma ductal, (D) (HE 40X). Carcinoma sólido (>) con pigmento de melanina (\*), (E) (H&E 10X). Tejido mixoide con células mioepiteliales en proliferación con forma de huso arregladas en patrón reticular (\*), (F) (H&E 10X).

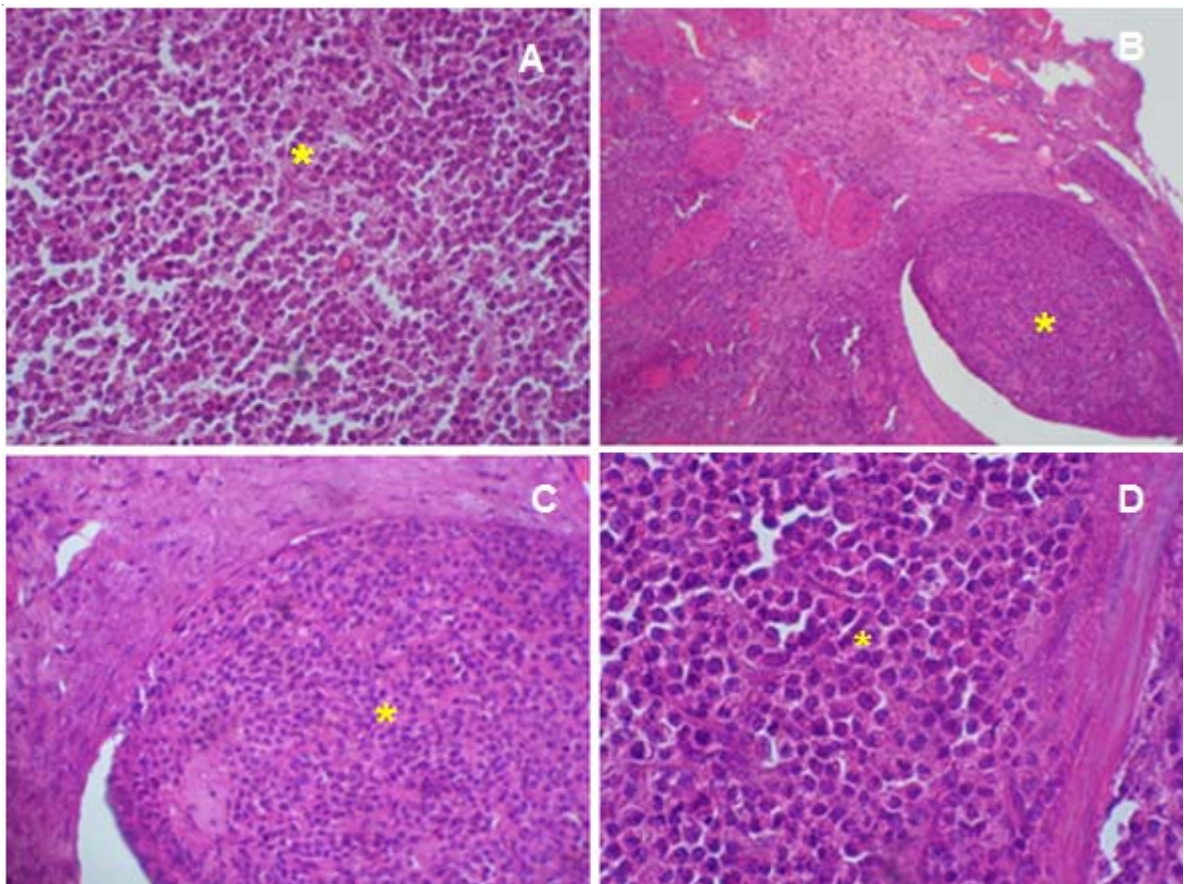
central revestido por epitelio escamoso queratinizado con gránulos queratohialinos intracitoplasmáticos, algunos poros invaginados y delimitados por un epitelio escamoso estratificado. Se apreció que de la dermis y subcutis de la base del tumor, se extiende una agregación de queratina con formación de láminas concéntricas de células con núcleo hiper cromático y citoplasma moderadamente eosinofílico, diagnosticado como acantoma queratinizante infundibular (Figuras 3A y 3B).

Al examen histopatológico de las masas subcutáneas distribuidas en el vientre del animal se diagnosticó un mastocitoma grado III, con células redondas altamente pleomórficas dispuestas en cordones, las células mostraron anisocariosis, anisocitosis, binucleación y multinucleación, lo mismo que citoplasma vacuolado (véase Figuras 4A y 4B). En el corte histológico de la muestra de bazo, se observaron células metastásicas del Mastocitoma grado III (Figuras 4C y 4D).





**Figura 3.** (A) Acanthoma queratinizante infundibular con un poro central (\*), infundíbulo y estructuras concéntricas en forma lamelar de queratina (>) en el subcutis (H&E 5X). (B) Estructuras lamelares del acanthoma queratinizante y células redondas basofílicas dispuestas en cordones (>) (HE 10X y 40X).



**Figura 4.** (A) Neoplasia en piel, Mastocitoma grado III (\*), (10X, H&E). (B) Metástasis de la neoplasia del mastocitoma a bazo (\*), (10X, H&E). (C) Foco neoplásico de mastocitoma en bazo (\*), (10X, H&E). (D) Población de células redondas donde se observa pleomorfismo celular, vacuolas citoplasmáticas, núcleos excéntricos, con uno o mas nucléolos, y vacuolas citoplasmáticas (\*), (40X, H&E).



## DISCUSIÓN

Se reporta el caso del paciente canino hembra de 11 años de edad con tres neoplasias, dos de origen epidermal y una mesenquimal, estas fueron carcinoma complejo de glándula mamaria, acantoma queratinizante infundibular y mastocitoma grado III respectivamente.

La manifestación de tumores mamarios en perros es descrito por Benjamín et al (19) y Torres y Eslava (20), quienes reportan al canino como una de las especies con mayor frecuencia de presentación de carcinomas complejos en glándula mamaria.

La mayoría de los estudios histopatológicos han mostrado que alrededor del 50% de los tumores mamarios caninos registrados son malignos (1-3), además los TGM se presentan con mayor frecuencia en un 99% en hembras (1,2), donde las más viejas entre 9 y 10 años tienen mayor tendencia del crecimiento tumoral (21) y con mayor predisposición en las hembras no ovario-histerectomizadas (1,2), coincidiendo lo anterior con el caso presentado en este caso.

Es así como en perras intactas la influencia hormonal del ciclo estral hace que cerca del 95% de los tumores mamarios sean de origen epitelial, mientras que el otro 5% de origen mesenquimal (4). Consecuentemente en hembras no ovario-histerectomizadas se incrementa la frecuencia de presentación de TMC a medida que transcurren los estros sin producirse concepción (21).

La citología por punción-aspiración con aguja fina es un método complementario para el diagnóstico de las masas tumorales en animales (22), pero en la CAAF de masas en glándula mamaria, como en el caso presente, la clasificación definitiva del tumor y la predicción del comportamiento biológico basado en características citológicas fue dificultosa, coincidiendo con lo dicho por Klaassen (23) y Aceña (24) quienes argumentan que muchas condiciones inflamatorias en la glándula mamaria pueden estimular la hiperplasia epitelial, haciendo difícil la diferenciación de tumores benignos hasta malignos de bajo grado, a su vez,

Simeonov y Stoikov (4) también discuten que la gran diversidad de los TMC, desde los tumores de bajo grado y bien diferenciados hasta los pobremente diferenciados (23), dificultan su clasificación, por lo tanto el estudio citológico de masas mamarias es de poca utilidad ya que para poder establecer un diagnóstico preciso es necesario observar la estructura (desorganización arquitectural, presencia de tejido óseo y cartilaginoso, áreas de necrosis), lo mismo que el tipo de crecimiento de la lesión, debido a que existen distintas poblaciones celulares en la glándula mamaria y la proliferación activa de células mioepiteliales aumenta la heterogeneidad dando lugar a tumores complejos y el diagnóstico histológico puede ser considerado de ayuda en el pronóstico tumores mamarios debido a que la mayor parte de los TMC malignos presentan áreas de hiperplasia asociadas (21).

Los diferentes tipos histológicos de TMC malignos presentan distinta evolución hacia recidiva o metástasis, donde las mayores dificultades las dan los tumores de tipo mixto y los tumores mamarios mesenquimales, puesto que hay mayor exfoliación de las células al obtener el material para evaluación citológica (21).

El carcinoma complejo de glándula mamaria descrito en este trabajo, presentó tanto componentes de tipo epitelial como de tipo mesenquimal, constituido por numerosos túbulos de pequeño tamaño cada uno de ellos rodeados por tejido conjuntivo y células de tipo mioepitelial, descripción similar a la morfología e histogénesis de las neoplasias de glándula mamaria comentadas por Mirsdorp (9) y Ginn et al (8).

La desmoplasia es aumentada en carcinomas mamarios probablemente como un resultado de la secreción de factores conocidos como moduladores de la actividad biosintética (entre estos factores se citan TGF $\beta$ , TGF $\alpha$ , PDGF, FGF) en las células mesenquimales tumorales (25). Asimismo, la secreción del polipeptido de 68 KDa de las células mioepiteliales aumenta la síntesis de colágeno en células como los fibroblastos, que modulan la renovación, síntesis o degradación de la matriz extracelular (25). Asociado a lo

anterior, Martins et al (25) describieron la actividad secretoria que se presenta en los tumores complejos de glándula mamaria y las alteraciones en las células mioepiteliales de donde resulta frecuentemente la desmoplasia, de manera semejante para el caso reportado.

Según la clasificación y descripción de Mirsdorp (9) y Ginn et al (8) dada para los carcinomas complejos, el carcinoma complejo de glándula mamaria para el caso reportado presentó las características que permiten su tipificación, entre estas, la porción carcinomatosa tipo tubulopapilar y sólida, con metaplasia escamosa ductal y pigmentos de melanina, la metaplasia escamosa de una porción y frecuentemente células con forma de huso tipo mioepiteliales además de la sustancia mucoide. Adicionalmente el tumor reportado en el caso, demostró una actividad secretoria en los alvéolos y túbulos con producción de sustancia mucoide intercelular. Igualmente, en la zona carcinomatosa se evidenció células epiteliales altamente pleomórficas, con disposición en forma túbulo papilar, presencia de células vacuoladas pleomórficas en la sustancia mucoide y metaplasia escamosa en el ducto, al igual que tejido mixoide con células mioepiteliales en proliferación con forma de huso arregladas en patrón reticular.

La presentación del acantoma infundibular queratinizante tiene mayor predisposición en caninos juveniles (26,27), sin embargo, para el caso reportado la hembra tenía una edad avanzada no concordando con el reporte de la literatura y la presentación del mismo se podría considerar aun así como un hallazgo infrecuente en caninos.

La clasificación microscópica del mastocitoma grado III en la masa subcutánea del caso reportado correspondió con el sistema de clasificación de Patnaik (28) para estos tumores, y el rango 9 años de edad promedio para la manifestación del tumor (8, 29) está acorde con la edad de presentación del reporte. Las evidencias de

metástasis del mastocitoma a bazo, con la presentación de las células características del tumor primario de la piel, coincidió con algunos autores quienes reportan que las metástasis más comunes en el mastocitoma tipo III ocurren en el 70 al 90% de los casos a nódulos linfáticos, hígado, bazo y medula ósea (30).

Finalmente, es poco frecuente la presentación simultánea de neoplasias de diferente origen histológico sean estas benignas o malignas, pero en el presente caso se encontraron tres tumores histológicamente diferentes asociados, donde el acantoma infundibular queratinizante es un tumor benigno y el carcinoma complejo de glándula mamaria es maligno, ambos de origen epitelial y de origen mesenquimal, el tumor de células de Mast tipo III siendo este maligno.

El acantoma queratinizante infundibular no siempre se presenta como tumor solitario de ahí que se encontró asociado a la piel que recubría el tumor de células de Mast y al carcinoma complejo de glándula mamaria, considerando muy rara la presentación y agrupación simultánea de estos tumores.

Aunque el carcinoma complejo de glándula mamaria tenía características de gran malignidad, en este caso el tumor fue bien diferenciado, no infiltrativo ni invasivo, sin evidencia de metástasis haciendo muy dificultoso distinguir el carácter de carcinoma, por lo cual, se recomienda utilizar técnicas histopatológicas inmunohistoquímicas que permitan un diagnóstico más certero.

### Agradecimientos

Clínica Veterinaria y Laboratorio de Histopatología de la Universidad de los Llanos. Andrea Hernández, histotecnóloga. Lina María Vásquez Avella, Erika Abreu Mejía y Oscar Yesid Alvarado Jiménez, estudiantes IX semestre Medicina Veterinaria y Zootecnia primer ciclo 2007 Universidad de los Llanos.

## REFERENCIAS

1. Morris J, Dobson J. Oncología en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Intermedica (Eds); 2002.
2. Marinelli L, Wolfswinkel J, Mol J. Mammary steroid metabolizing enzymes in relation to hyperplasia and tumorigenesis in the dog. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 167-173.
3. Pinho S, Matos AJF, Lopes C, Nuno TM, Carvalheira J, Reis CA, Gärtne F. Sialyl Lewis x expression in canine malignant mammary tumours: correlation with clinicopathological features and E-Cadherin expression. *BMC Cancer* 2007; 7: 124.
4. Simeonov R, Stoikov D. Study on the correlation between the cytological and histological tests in the diagnostics of canine spontaneous mammary neoplasms. *Bulg J Vet Med* 2006; 9(3): 211-219.
5. Bryant B, Portas T, Montali R. Mammary and pulmonary carcinoma in a dromedary camel (*Camelus dromedaries*). *Aust Vet J* 2007; 85(1-2): 59-61.
6. Schneider R, Dorn Cr, Taylor Do. Factors influencing canine mammary development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43(6): 1249-61.
7. Cardazzo B, Zappulli V, Frassinetti F, Patarnello T, Castagnaro M, Bargelloni L. Full-length sequence and expression analysis of estrogen receptor mRNA in feline mammary tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96(2): 109-18.
8. Ginn PE, Mansell JE, Rakich PM. Neoplastic and reactive diseases of the skin and mammary glands. En: Jubb K, Palmer S. *Pathology of Domestic Animals*. Volume 1. China: Elsevier Saunders; 2007.
9. Mirsdorp W. Tumors of the mammary gland. En: Meuten DJ. *Tumors in domestic Animals*. 4 ed, Iowa: A Blackwell Publishing Company; 2002.
10. Rostami M, Tateyama S, Uchida K, Naitou H, Yamaguchi R, Otsuka H. Tumors in domestic animals examined during a ten-year period (1980 to 1989) at Miyazaki University. *J Vet Med Sci* 1994; 56(2): 403-5.
11. Diessler Me, Idiart Jr, Portiansky El. Metástasis y angiogénesis en carcinomas mamarios invasivos de perras diagnosticados entre 1980 y 2003. *Estudios histológicos e inmunohistoquímico*. *Analecta Veterinaria* 2007; 27(1): 5-10.
12. Dorn CR, Taylor DO, Schneider R. Survey of animal neoplasm in Alameda and Contra Costa Countries, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda country. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40(2): 307-18.
13. Mirsdorp W, Else R, Hellmen E. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. Second series, Volume VII. Washington, USA: Armed Forces Institute of Pathology & American Registry of Pathology (Eds); 1999.
14. Ramos-Vara J. Epithelial Neoplasms and Tumor-like lesions in the Skin of Domestic Species. En: Iregui CA, Rey AL, Botero L, editores. Bogotá, Colombia: Memorias 1 Curso Seminario Internacional de Patología Veterinaria. 2008.
15. Carlyle T, Duncan R, King, N (eds). *The skin and its appendages. Veterinary Pathology*. 6 edition. Massachusetts, USA: Wiley-Blackwell; 1996.



16. Sueiro, C.R. Daleck, A.C. Alessi. Ultra-estrutura dos mastócitos de diferentes tipos histológicos de mastocitoma em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2002; 54(3):255-258.
17. Ferreira de la Cuesta G (ed). *Patología Veterinaria*. 1 Ed. Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2003.
18. Torres G, Eslava P. Mastocitoma Canino. *Orinoquia* 2006; 10(2):45-51.
19. Benjamin SA, Lee AC, Saunders WJ. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on lifespan observations. *Vet Pathol* 1999; 36 (5):423-436.
20. Torres G, Eslava PR. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia* 2007; 11(1):99-109.
21. Hellmén E, Bergström R, Holmberg L, Splingberg I, Hansson K, Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathology* 1993; 30:20.
22. Meinkoth JH & Cowell RL. Sample collection and preparation in cytology: Increasing diagnostic yield. *Vet Clin Small Anim Pract* 2002; 32(6):1187-1207.
23. Klaassen J.K. Cytology of subcutaneous glandular tissues. *Vet Clin Small Anim Pract* 2002; 32(6):1237-1266.
24. Aceña M. Introducción al diagnóstico citopatológico. En: Iregui CA, Rey AL, Botero L, editores. *Memorias 1*. Bogotá, Colombia: Curso Seminario Internacional de Patología Veterinaria. 2008.
25. Rabello AM, Pinto C, Tamaso E, Guerra JL. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2002; 39(1):43-49.
26. Goldschmidt M, Mcmanus P. Acanthoma queratinizante infundibular. *Dermatopathology: Skin tumors of the dog and cat*. University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine Faculty [En línea]. 2000 [Citado 8 de Agosto de 2008] URL Disponible en: <http://cal.vet.upenn.edu/projects/derm/home/main.htm>
27. Mello T, Figuera A, Irigoyen L, Lombardo C. Estudio retrospectivo de 761 tumores cutáneos em cães. *Cienc Rural* 2006; 36(2):296.
28. Patnaik AK, Ehler WJ, Macewen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984; 21:469-474.
29. Newman SJ, Mrkonjich L, Walker KK, Rohrbach BW. Canine subcutaneous mast cell tumour: diagnosis and prognosis. *J Comp Pathol* 2007; 136:231-239.
30. Sueiro C.R., Daleck A.C., Alessi A. Ultra-estrutura dos mastócitos de diferentes tipos histológicos de mastocitoma em cães. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2002; 54 (3):255-258.